

# PRINCIPALES ALTERACIONES DE HOMEOSTASIS EN LA DIABETES MELLITUS

Leslie Ortega Hernández\*  
Alexis Narváez Morales\*  
Luis Alberto Del Castillo Castilla\*\*

## RESUMEN

La *diabetes mellitus* está definida como una afección endocrina o síndrome metabólico que consiste en la deficiencia, ausencia o resistencia a la insulina, caracterizada por una fisiopatogenia sistémica que incluye neuropatías, retinopatías, hiperlipidemias, vasculopatías (micro y macroangiopatías), hemopatías, cardiopatías y cataratas, entre otras. Debido a la gran variedad de manifestaciones es importante conocer los fundamentos fisiológicos involucrados en las alteraciones de la homeostasis del paciente diabético. Estas se deben principalmente al constante estado de hiperglicemia, que conlleva a una serie de reacciones espontáneas no enzimáticas, denominadas *glicosilación* proteica. De esta forma, aunque la glucosa sea la fuente más inmediata de energía por parte de las células, su concentraciones elevadas (postprandial > 140 mg/dL) se convierte en el promotor de las lesiones a los diferentes órganos. (Ortega L., Narváez A., Del Castillo L. Principales alteraciones de homeostasis en la diabetes mellitus. Duazary 2005, 2: 159-165).

**Palabras clave:** homeostasis de la glucosa, glicosilación, fisiopatogenia.

## SUMMARY

The diabetes mellitus is defined as a endocrine affection or metabolic syndrome that consists of the deficiency, absence or resistance to the insulin, characterized by systemic physiopathogenia that includes neuropathies, retinopathies, hyperlipidemics, micro and macroangiopathies, hemopathies, cardiopathies and cataracts, among others. Due to the great variety of manifestations it is important to know the involved physiological foundations in the alterations the homeostasis the diabetic patient. These must mainly to the constant been of hyperglycemia, that entails to a series of non enzymatic spontaneous reactions, denominated protein glicosilación. Of this form, although the glucose is the immediate source of energy on the part of the cells, their high concentrations (postprandial 140 mg/dL) becomes the promoter of the injuries to the different organs.

**Key Words:** homeostasis of the glucose, glicosilación, physiopathogenia

\* Estudiantes de la cátedra de Fisiología Humana. Programa de Medicina, Universidad del Magdalena.

\*\* MD., Q.F. Docente del Ciclo de Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad del Magdalena

Recibido para publicación 25 de mayo y Aceptado para publicación 10 de agosto.

## INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente, el término homeostasis ha aludido al conjunto de mecanismos que propenden mantener la estabilidad en las propiedades del medio interno y por tanto la composición bioquímica de los líquidos y tejidos celulares con el único propósito de preservar la vida. Ahora bien, muchas patologías cursan con alteraciones de este vital mecanismo, de aquí la importancia de conocer la fisiopatología de la Diabetes Mellitus (DM) que compromete en forma significativa la homeostasis interna del individuo que la adolece.

La DM es un padecimiento crónico del metabolismo de los carbohidratos que conduce a un síndrome caracterizado por hiperglucemia persistente. La etiopatogenia de la DM es extremadamente heterogénea, sin embargo, en líneas generales el incremento anormal de la glucemia se debe a una insuficiente secreción pancreática de insulina, causada en la mayoría de los casos por la destrucción selectiva de las células beta de los islotes de Langerhans<sup>1</sup>. La hiperglicemia además se presenta ante la resistencia que ofrecen los tejidos periféricos a la acción de la hormona, usualmente atribuida a alteraciones en esta o de su receptor, siendo esta última la causa de mayor prevalencia en nuestros días.

La hiperglucemia característica de los pacientes diabéticos se mide en ayunas en valores  $> 126$  mg/dl y en un examen de glucosa postprandial (dos horas después de haber ingerido alimentos) en valores mayores a 200 mg/dl. Esta ostensible alteración en la homeostasis interna de la glucosa es la causante de la subsecuente sintomatología de la DM; de ella forman parte la *glucosuria*, indicativa de presencia de glucosa en la orina y que se presenta debido a que el filtrado renal contiene niveles tan exageradamente altos de glucosa, que supera la capacidad de las células tubulares proximales de reabsorberla en su totalidad. La glucosa presente en los compartimentos subsiguientes ejerce un alto efecto osmótico sobre los líquidos extratubulares, permitiendo el paso de grandes cantidades de líquido desde el espacio intersticial al lumen intratubular, para luego ser depletados en volúmenes abundantes de orina (poliuria). La pérdida de líquidos corporales por vía renal origina un inmediato estado de hipovolemia y de aumento en la concentración y osmolaridad plasmática,

estas condiciones son percibidas por los osmoreceptores del hipotálamo, quien como mecanismo compensador induce al núcleo supraóptico a producir la hormona antidiurética (ADH), que tiene como función esencial permeabilizar a los tubulos contorneado distal y colector, al agua.

Como mecanismo secundario el hipotálamo induce la ingesta de agua por medio de la activación del núcleo de la sed, que tiene como principal función suscitar esta sensación, con el propósito de recuperar agua de fuentes exógenas para la normalización de los estados de hipovolemia e hiperosmolaridad plasmática. Este fenómeno de sed excesiva es conocido como polidipsia

FILTRACIÓN DE GLUCOSA



**Figura 1.** Alto efecto osmolar producido por la glucosa y poliuria consecuente.

(Figura 1)<sup>2</sup>.

La energía calórica obtenida del metabolismo de la glucosa es el principal sustrato para la realización de las diversas actividades celulares. En la DM las células no pueden captar la glucosa, entonces optan por metabolizar triglicéridos (otra fuente importante de energía), generándose cuerpos cetónicos (principalmente en los pacientes insulino dependientes), ellos son producidos en la mitocondria hepática y en cantidades extrafisiológicas, acidifican el pH normal del organismo produciendo la cetoacidosis diabética<sup>3</sup>. Así mismo, los cuerpos cetónicos se pueden hallar en la orina (cetonuria), característica del diabético descom-

pensado.

Los estudios experimentales muestran en forma prácticamente unánime la existencia de disfunción endotelial en la DM. La función del endotelio vascular en situaciones normales y patológicas es un área de investigación cardiovascular que se ha desarrollado mucho en los últimos veinte años. Su importancia no sólo abarca aspectos cuantitativos sino cualitativos, al ser el endotelio reconocido como un auténtico órgano de regulación autocrina, paracrina y endocrina. La fisiología y fisiopatología del sistema vascular es actualmente incomprensible si no se considera esta porción luminal de la capa íntima de los vasos. Su privilegiada situación en la circulación así como su capacidad para detectar cambios mecánicos, humorales y químicos y realizar ajustes compensadores en el tono vascular ó en la estructura de los vasos mediante la producción de sustancias vasoactivas (como el óxido nítrico y la endotelina), hacen del endotelio un elemento clave en la regulación de la homeostasis cardiovascular. Actualmente es un hecho bien establecido la existencia de una disfunción de las respuestas endotelio-dependientes en diferentes enfermedades que cursan en algún momento de su evolución con manifestaciones vasculares: la hipercolesterolemia, la diabetes mellitus o la insuficiencia cardíaca. Respecto a la DM, el trabajo inicial de Fortes y col.<sup>4</sup> destacó por primera vez en 1983 la existencia de alteraciones en las respuestas vasodilatadoras endotelio-dependientes en vasos procedentes de animales diabéticos<sup>5</sup>; desde entonces, son múltiples los estudios que han confirmado tales hallazgos tanto en modelos animales como en humanos.

En este contexto, el endotelio vascular parece ser el «intermediario» por antonomasia en la aparición de las alteraciones funcionales iniciales y de las lesiones estructurales tardías, promoviendo el desarrollo de las complicaciones que componen las manifestaciones vasculares a largo plazo de la DM.

Las alteraciones vasculares que aparecen en el curso de la DM se han dividido habitualmente en microangiopatía y macroangiopatía. No obstante, cada vez existen mayores evidencias de que ambos cuadros no son sino manifestaciones de un mismo proceso, en cuyo inicio predominarían las alteraciones funcionales, estrechamente ligadas a hiperglucemia ó a fenómenos directamente relacionados con la misma. Estas alteraciones funcionales se pondrían de manifiesto con más

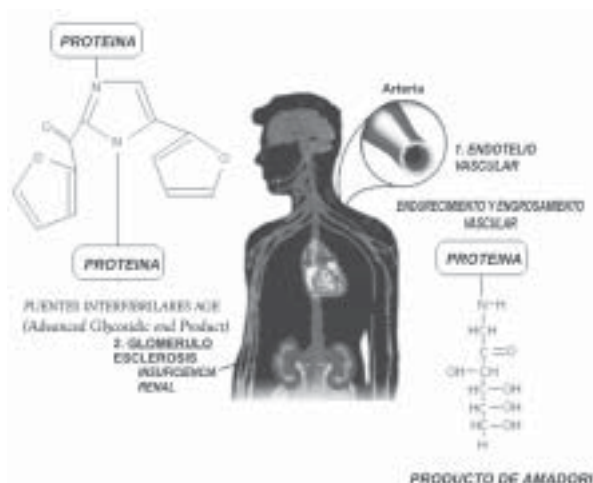
facilidad en la microcirculación y serían potencialmente reversibles con el control de la glucemia. En fases más avanzadas de la enfermedad, la persistencia de estas alteraciones vasculares funcionales, junto a la aparición de otras manifestaciones de la enfermedad (especialmente las alteraciones del metabolismo lipídico) llevaría a la aparición de alteraciones estructurales rápidamente irreversibles y en las que el control de la glucemia sólo sería un factor más a considerar. Estas manifestaciones estructurales se expresarían fundamentalmente en los grandes vasos y en menor medida en la microcirculación, donde se sabe que no se desarrolla aterosclerosis.

#### SECUELAS FISIOLÓGICAS DE LA DIABETES

A pesar que la *diabetes mellitus* o sacarina es considerada como un mal endocrino-metabólico, es en realidad mucho más que eso. Es una enfermedad totalmente sistémica que afecta a todos los entes orgánicos de nuestra economía, y que tiene como característica fundamental las altas concentraciones de glucosa en sangre, constituyéndose así en una patología que agota todos los recursos fisiológicos que posee el organismo para adaptarse a los diferentes cambios en la homeostasis, inducidos por la permanente glucotoxicidad<sup>5</sup>. El daño que el estado hiperglicémico hace al organismo se lleva a cabo gracias a una reacción no enzimática, espontánea, denominada *glicosilación*<sup>6</sup>. Estas reacciones consisten sencillamente en la unión de la glucosa a otras moléculas, generalmente proteínas<sup>8</sup>. Los productos glicosilados son los responsables de los efectos más comunes que trae consigo la diabetes mellitus que conduce a disfunción de los tejidos, produciendo secuelas casi siempre irreversibles<sup>6</sup>. Las consecuencias patológicas más significativas de la diabetes mellitus son:

**Hemática:** Los cambios hemáticos más frecuentes son:

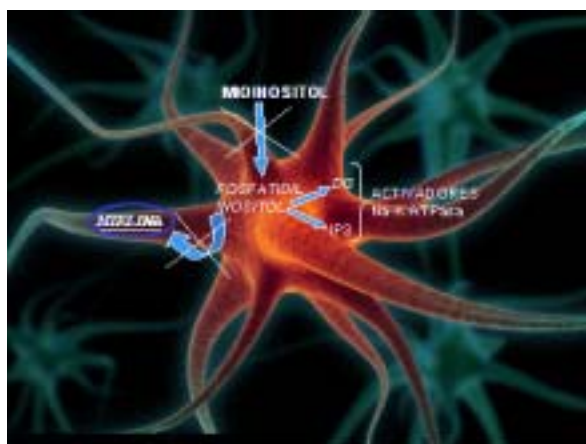
**Glicosilación de la hemoglobina:** En el paciente diabético las altas concentraciones de glucosa en sangre llevan a que ésta se una a los grupos -NH<sub>2</sub> terminales de los aminoácidos lisina y valina de las cadenas  $\alpha$  de la hemoglobina, anulando las cargas positivas que estos aminoácidos aportan y disminuyendo su afinidad o sensibilidad con el 2,3 Difosfoglicerato (2,3 DPG), esto traduce una pobre captación de oxígeno y por lo tanto los tejidos se tornan hipóxicos (Figura 2)<sup>6,8</sup>.



**Figura 2.** Microangiopatía diabética producida por acumulación de proteínas glicosiladas.

La hemoglobina glicosilada es utilizada como un excelente elemento de control en el tratamiento del diabético, ya que mide el número y duración de eventos hiperglicémicos.

**Fragilidad globular:** Igualmente la glucosa se une a proteínas de membrana tanto de glóbulos rojos como de glóbulos blancos. Estas glicosilaciones, en el glóbulo blanco afectan 3 funciones principales: a) la diapédesis; b) los leucocitos del diabético presentan pérdida de la capacidad de proliferación ante una infección o sea una actividad mitogénica disminuida, respondiendo más lentamente ante una invasión microbiana y dándole oportunidad al invasor para reproducirse; c) los leucocitos del diabético tienen una menor capacidad fagocitaria (Figura 3). Por ello el paciente diabético presenta defensas inmunológicas bajas y es propenso a



**Figura 3.** Reducción en el recambio de mielina.

adquirir cualquier infección ante el ataque de un agente patógeno.

En los glóbulos rojos la glicosilación produce rigidez de su membrana volviéndose menos flexible y dificultando su paso por los vasos sanguíneos de la microcirculación; así habrá en el diabético riesgo de presentar obstrucción de los vasos de pequeño calibre y posteriormente isquemia a tejidos <sup>7</sup>.

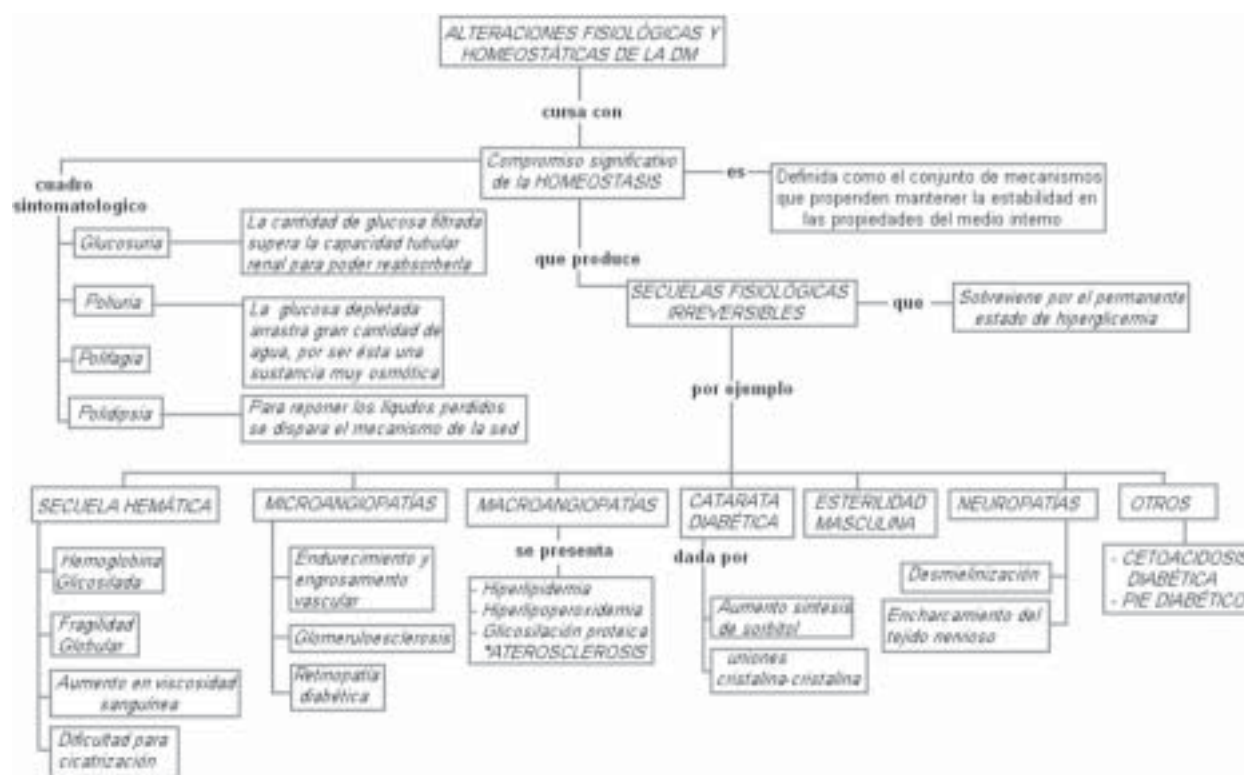
**Dificultad para cicatrización:** Dentro de la sintomatología del paciente diabético existe una clara dificultad para la cicatrización de las heridas, hecho que se le imputó en un principio a la falta directa de insulina. Sin descartar lo anterior, la difícil cicatrización del paciente diabético se debe al daño de las proteínas estructurales del tejido lesionado, causado por la glicosilación <sup>6,9,10</sup>.

**Aumento de la viscosidad de la sangre:** La presencia de altas concentraciones de glucosa en sangre provoca, la glicosilación de proteínas plasmáticas, un hecho que conlleva importantes cambios en las características fisicoquímicas del plasma, produciendo aumento de la viscosidad de la sangre (sangre más espesa) y que ésta circule con mayor dificultad <sup>7,10</sup>. Esto aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares como infarto agudo de miocardio, ataque cerebrovascular, trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar <sup>7,9</sup>. A estos efectos hay que añadir la activación de la coagulación.

**Microangiopatías:** En este conjunto de enfermedades encontramos daños sólo a nivel de capilares sanguíneos o sea en la microcirculación <sup>5,7,9</sup>. En todos los casos, se trata de un engrosamiento de la pared capilar producido por la glicosilación de las proteínas de la pared endotelial. Dependiendo del sitio donde se presente la microangiopatía existen tres entes patológicos importantes:

**Endotelio vascular:** Como se mencionó anteriormente, las microangiopatías se originan principalmente por daño al endotelio vascular, es decir hay lesión producto de la glicosilación de proteínas de membranas de las células endoteliales, lo que altera las propiedades, tanto estructurales como funcionales, del endotelio capilar. De hecho, la pared capilar se engrosa y endurece, lo que conduce a la pérdida de flexibilidad y de las capacidades filtrantes selectivas de sus membranas. Este tipo especial de glicosilación produce *compuestos de Amadori*, que no es más que la unión de una molécula





Mapa conceptual de las alteraciones fisiológicas y homeostáticas de la diabetes mellitus.

Intervención en el II Simposio Interdisciplinario en Diabetes Mellitus. Universidad del Magdalena. Asignatura de Fisiología Humana IV semestre de Medicina.

de glucosa lineal a una proteína específica (Figura 4). El capilar se va haciendo cada vez más duro y rígido, cerrándose la luz del vaso hasta llegar a ocluirse totalmente. Por ello el diabético es propenso a padecer de enfermedad isquémica <sup>9</sup>.

**Glomeruloesclerosis:** también llamada *esclerosis glomerular*, consiste básicamente en el engrosamiento de la pared glomerular con pérdida de las cualidades filtrantes de este. Aquí, existe también glicosilación de proteínas de membrana de células endoteliales que constituyen la pared interna glomerular, en este caso se producen *puentes interfibrilares glicosídicos AGE* (*Advanced Glycosidic End Product*). Este tipo de glicosilación es mas severa ya que una molécula de glucosa modificada une o sirve de puente entre dos proteínas (ya que se une a las hidroxilisinas, frecuentemente las del colágeno), deformando así la estructura total del capilar. Este glomérulo se hace tan duro y grueso que pierde su funcionalidad, entonces todos los desechos que se deberían excretar a nivel renal quedan en la sangre constituyendo un medio de alta toxicidad

en el organismo del diabético, conduciendo a la denominada *insuficiencia o fallo renal* <sup>5-6,9-10</sup>. Posteriormente la presión intraglomerular aumenta, lo que produce rotura de los capilares, generando como consecuencia el efecto contrario: se filtra absolutamente todo, incluyendo proteínas, y por eso el diabético presenta *proteinuria* <sup>7</sup>.

**Retinopatía diabética:** los capilares que irrigan la retina sufren una grave glicosilación que engrosa y ocluye totalmente la luz del vaso, cesando la circulación retiniana. Así el tejido se empieza a necrosar por el poco suministro de oxígeno y nutrientes a la retina. Algunos consideran que la retinopatía diabética tiene un origen iatrogénico.

**Macroangiopatías:** son las secuelas de la diabetes que afectan los vasos de gran calibre. Hay tres factores etiológicos de las macroangiopatías: hiperlipidemia o dislipidemia, hiperlipoperoxidemia y el aumento de glicosilación de proteínas. Es mas, estos tres factores se engloban en un solo padecimiento: *aterosclerosis* que conlleva a trombosis e infarto en el paciente diabético.

**Neuropatías:** es una afección a la que está predispuesto el paciente diabético y que puede presentar diversos orígenes. Por un lado, los AGE disminuyen la flexibilidad del tejido conjuntivo, lo que provoca *neuralgias* por razones mecánicas<sup>6</sup>. Por otro lado, las microangiopatías y macroangiopatías producen isquemia del tejido nervioso, causando graves trastornos en su metabolismo.

**Encharcamiento del tejido nervioso:** Es causado por la entrada masiva de glucosa al tejido nervioso. En este sentido, el transporte de glucosa al interior de este tejido no requiere insulina; por lo tanto, en los periodos hiperglicémicos, el agua puede acompañar a la glucosa y producir encharcamientos transitorios del tejido que, evidentemente, afectan a la concentración de metabolitos e iones. Así, el líquido cefalorraquídeo incrementa su volumen, e incluso puede llegar a aumentar la presión intracraneal.

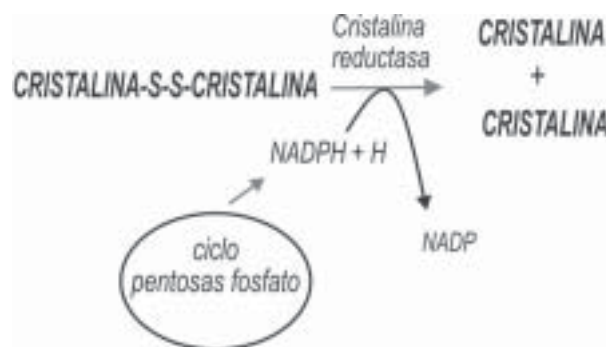
**Desmielinización:** Como se sabe, las *mielinas* son sustancias lipoprotídicas que recubren los axones para aislarlos de los tejidos adyacentes y conducir un estímulo nervioso de manera eficiente. Normalmente el mioinositol (metabolito muscular) entra a la neurona con gasto energético (ATP), en donde se convierte en fosfatidilinositol que en presencia de enzimas específicas da como productos diacilglicerol (DG) e inositol trifosfato (IP3) que son activadores de la  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ ATPasa}$ . Además de ello el fosfatidilinositol es un constituyente estructural de la mielina<sup>6,8,10</sup>. La hiperglicemia diabética inhibe la entrada de mioinositol a la neurona disminuyendo la actividad de la  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ ATPasa}$  y la síntesis de recambio de mielina, o sea que la hiperglicemia disminuye la síntesis de los fosfatidilinositoles que componen la mielina. De hecho la falta de fosfatidilinositoles en la mielina conduce a la formación de mielina anormal, incapaz de cumplir debidamente con sus funciones y que, al dificultar la transmisión del impulso nervioso, produce dolores intensos.

Estos factores fisiológicos y bioquímicos producen una desmielinización permanente de neuronas periféricas que conllevan a una pérdida de la sensibilidad (principalmente miembros inferiores), fuertes dolores (neuralgias), trastornos en la regulación de la actividad  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ ATPasa}$  y que los estímulos nerviosos viajen con mayor dificultad (Figura 3). Es importante recordar que la inhibición de la  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ ATPasa}$  conduce a la disminución de la actividad nerviosa, constituyendo la ver-

dadera etiología de la neuropatía diabética. Por otro lado, la mielina es una sustancia de larga vida, por lo que su glicosilación puede conducir, inevitablemente a la formación de numerosos AGE. Éstos deforman la proteína, colaborando a la desmielinización, a la vez que atraen a los macrófagos<sup>6</sup>. En el caso del enfermo diabético, la formación de AGE está incrementada, lo que, posiblemente, aumenta la destrucción de la mielina por los macrófagos. En este sentido, el recambio normal de mielina no puede reemplazar la mielina dañada, por lo que se produce una progresiva desmielinización del tejido nervioso.

**Cataratas diabéticas:** La formación de cataratas es una constante en el paciente diabético, que se explica principalmente por dos causas:

**Cristalinas:** El cristalino debe cumplir la función de enfocar correctamente la imagen en la retina. Esto se lleva a cabo gracias a su transparencia, que a su vez está dada por proteínas denominadas *cristalinas*, las cuales se encuentran en permanente disueltas. En el cristalino humano predomina la  $\alpha$ -cristalina, seguida de la cristalina, con pequeñas cantidades de  $\beta$ -cristalina. Para conseguir su alta solubilidad, las cristalinas tienen un número elevado de sulfhidrilos ( $-SH$ ) libres en su superficie. Estos grupos están disociados a pH fisiológico, por lo que las numerosas cargas negativas causan una fuerte repulsión intermolecular que impide la formación de micelas<sup>2</sup>. Sin embargo de una manera espontánea, las cristalinas se unen molécula con molécula (uniones *cristalina-cristalina*) mediante la formación de enlaces disulfuro. Estos enlaces covalentes, requieren acción enzimática para conseguir su ruptura; por ello se hace necesario la existencia de una enzima (*cristalina reductasa*), que hace que estas uniones sean reversibles. Esta enzima tiene como coenzima al

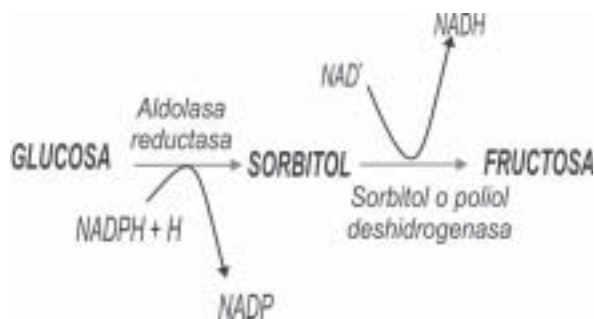


glutación, el cual necesita los *NADPH* procedentes del ciclo de las pentosas fosfato para poder separar las uniones entre cristalinas.

En el paciente diabético el ciclo de las pentosas fosfato se encuentra inhibido por el estado hiperglicémico, por lo tanto no existirán los *NADPH* necesarios para que la cristalina reductasa actúe correctamente. Entonces las uniones cristalina-cristalina se llevan a cabo con mayor frecuencia y estas proteínas, ya no solubles, se empiezan a acumular, lo que produce cataratas.

El cristalino tiene un metabolismo exclusivamente glucídico, tan simplificado que solo posee la dotación enzimática necesaria para llevar a cabo la glucólisis anaerobia y el ciclo de las pentosas fosfato. Por lo tanto, al ser la glucosa el único sustrato metabólico aceptado por el cristalino, el suministro de energía depende de la propia concentración de glucosa en sangre. Aunque, en condiciones normales, las oscilaciones de la glicemia son mínimas, la sensibilidad del cristalino puede ser tan elevada que pequeños cambios de la glicemia alteran seriamente el metabolismo normal del tejido.

**Síntesis de sorbitol:** En el cristalino también se llevan a cabo otra serie de reacciones, entre ellas la de síntesis de sorbitol. Cuando la glucosa llega al cristalino se con-



vierte, por acción enzimática, en *sorbitol*. El sorbitol es muy impermeable a membranas, por lo que se debe luego convertir en fructosa para poder salir.

En el paciente diabético, la gran concentración de glucosa acelera la acción enzimática y se producen gran-

des cantidades de sorbitol que, al ser impermeable, se acumula en el cristalino.

**Esterilidad masculina:** Los varones con diabetes tipo 1, presenta esterilidad como secuela de la enfermedad y se ha asociado a las neuropatías<sup>6</sup>. Los diabéticos presentan un aumento en la concentración de fructosa en el semen, hecho que, teóricamente, dotaría de energía extra a sus espermatozoides. Sin embargo, el exceso de fructosa puede generar, por el contrario, glicosilaciones de proteínas del espermatozoide, que impidan la fecundación.

## BIBLIOGRAFIA

1. Islas S, Lifshitz A. Diabetes Mellitus, primera edición. Editorial Interamericana, 1993.
2. Berlow R, Fletcher AJ. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 16th ed. Disorders of Carbohydrate Metabolism. Diabetes Mellitus. Rahway NJ, 1992: 1106-1132.
3. Ragland G. Cetoacidosis diabética. En: Medicina de Urgencias. 4ª edición, 1998. Interamericana McGraw-Hill. México.
4. Fortes ZB, Leme JG, Scivoletto R. Br J Pharmacology 1983; 79: 771-781.
5. Robbins S, Cotran S. Manual de patología estructural y funcional, sexta edición, Editorial McGraw Hill Interamericana, 2000.
6. González J, Medina J. Enfermedades del metabolismo de los hidratos de carbono. En: Patología Molecular, primera edición. Editorial McGraw Hill Interamericana, España 2001: 71-77.
7. Del Castillo L, Accini J. Determinantes del rendimiento cardiaco, En: Fisiología cardiocirculatoria aplicada, tercera edición. Editorial Chicamocha, Bucaramanga
8. Lermoli R, El órgano endotelial, En: Bases fisiológicas de la práctica médica, Dvorkin M, Cardinali D, 13 Edición. Editorial Panamericana, México, 2003: 69-72.
9. Braunwald E, Navascues E, Harrison Avances en enfermedades cardiovasculares, sexta edición. Editorial McGraw Hill Interamericana, México, 2003: 512-516.
10. Dorantes A, Martínez C, Endocrinología clínica, tercera edición, Editorial Manual Moderno, México D.F. 2004:189-195